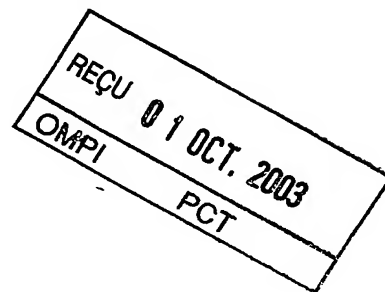


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PCT/EP 03 / 09006



BEST AVAILABLE COPY

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 37 285.3

Anmeldetag: 14. August 2002

Anmelder/Inhaber: Degussa AG, Trostberg/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern

IPC: C 07 C 227/08

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoig

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Degussa AG

83308 Trostberg

Trostberg, 9. August 2002

Unser Zeichen: S-MS-IPM-PAT

Dr. Schm-hg

DFC 8

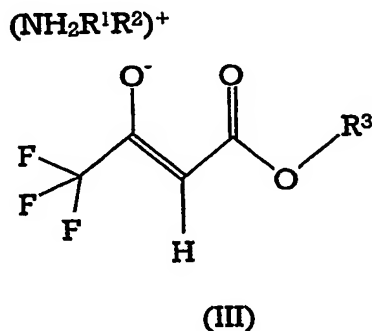
Verfahren zur Herstellung von
3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern bzw. deren E/Z-Isomere oder tautomere Formen.

Diese 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung biologisch wirksamer Substanzen, insbesondere von Pflanzenschutzmitteln (vgl. US 6,207,830 bzw. JP 2002-003480).

Die Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern ist prinzipiell bekannt. Beispielsweise kann man 4,4,4-Trifluoracetessigsäureestern mit Aminen unter wasserentziehenden Bedingungen, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure, miteinander umsetzen. Hierbei kann ein Salz der Formel (III) als Zwischenprodukt auftreten.

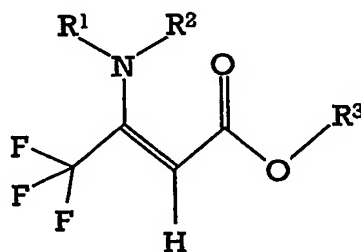


Derartige Umsetzungen sind z. B. in WO 99/24 390, EP-A 808 826, JP-OS 06321877, JP-OS 05140060 oder A.N. Fomin et. al., Zh. Org. Khim. 22, 1603 (1986) beschrieben.

All diesen bekannten Verfahrensvarianten liegt zugrunde, dass ein isolierter Trifluoracetessigsäureester, beispielsweise der Methyl- oder Ethylester eingesetzt wird. Obwohl handelsüblich, haben derartige Trifluoracetessigsäureester hohe Herstellkosten und einen hohen Marktpreis aufgrund ihrer sehr aufwendigen Reinigung, die u. a. die Abtrennung bzw. Umsetzung von Hydraten, Halbacetalen und Acetalen umfasst (vgl. US 4,647,689 und EP-A 206 953 sowie hierin zitierte Literatur).

Dieser Umstand führt zu hohen Herstellkosten für die entsprechenden 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester sowie die daraus hergestellten Endprodukte, so dass die Wirtschaftlichkeit dieser Wirkstoffe in Frage gestellt ist.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern der allgemeinen Formel (I)



(I)

zu entwickeln,

mit

R^1 und R^2 = H, linearer C_1 - C_4 -Alkylrest oder Benzylrest

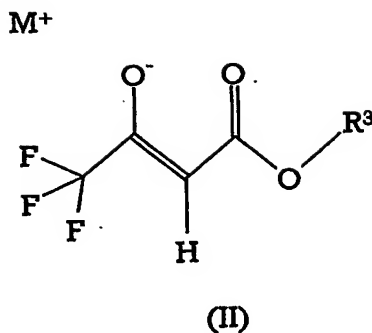
und

R^3 = Methyl oder Ethyl,

welches die genannten Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist, sondern mit dem sich ausgehend von preiswerten Rohstoffen und mit geringem apparativen Aufwand die entsprechenden 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester in hohen Ausbeuten kostengünstig herstellen lassen.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass man

- a) einen Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester der Formel $CH_3-CO-OR^3$ und einem Alkalimetallalkoholat zu einem Enolat eines Trifluoracetessigsäureesters der Formel (II) umsetzt



wobei

$M = Na$ oder K bedeutet

und

R^3 die oben genannte Bedeutung besitzt

und anschließend

- b) das Alkali-Enolat des Trifluoressigsäureesters aus Stufe a) ohne weitere Aufreinigung direkt mit einem Amin der Formel NHR^1R^2 in Gegenwart einer Säure zum 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester reagieren lässt.

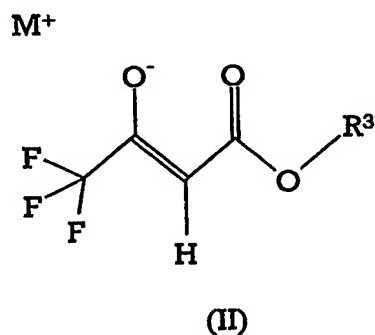
Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, dass mit Hilfe der erfindungsgemäßen zweistufigen Umsetzung die 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester der Formel (I) in hohen Ausbeuten ohne signifikante Nebenprodukte hergestellt werden können. Besonders überraschend ist die Tatsache, dass diese Umsetzungen ohne Einbußen auch als "Eintopfvariante" durchgeführt werden kann.

Beim Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung wird in der ersten Stufe a) ein Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats in einer an sich bekannten Weise (vgl. J. Burdon et. al., Tetrahedron 20,2163 (1964)) umgesetzt.

Hierbei wird ein Molverhältnis von Trifluoressigsäurealkylester zu Essigsäurealkylester von 1 : 1 bis 1 : 5 bevorzugt, wobei überschüssiger Essigsäurealkylester als Lösemittel dienen kann. Bevorzugt werden als

Trifluoressigsäurealkylester und Essigsäurealkylester die Methylester oder Ethylester eingesetzt.

Die Reaktionsstufe a) erfolgt unter Zugabe von 0,9 bis 3 mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,5 mol eines Alkalimetallalkoholats pro mol Trifluoressigsäurealkylester. Das Alkalimetallalkoholat kann in fester Form oder als alkoholische Lösung eingesetzt werden kann. Bevorzugt sind Natriummethylat, Natriumethylat, Kaliummethylat und Kaliumethylat, wobei ein Alkoholat des den Estern entsprechenden Alkohols bevorzugt wird. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C erfolgen. Es wird in Reaktionsstufe a) eine Suspension oder Lösung eines Alkali-Enolats des Trifluoracetessigsäureesters gemäß Formel (II) erhalten,



wobei

M = Na oder K bedeutet

und

R³ oben genannte Bedeutung besitzt.

Es ist als erfindungswesentlich anzusehen, dass im Anschluss an die Reaktionsstufe a) nicht – wie bei den bekannten Verfahren – der Trifluoracetessigsäureester (bzw. dessen Hydrat, Halbacetale oder Acetale) freigesetzt, isoliert und gereinigt wird, sondern dass das rohe Alkali-Enolat des Trifluoracetessigsäureesters direkt für die nachfolgende Reaktionsstufe b) verwendet wird. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden die Reaktionsstufen a) und b) nacheinander in demselben Reaktionsbehälter durchgeführt.

In dieser zweiten Reaktionsstufe b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird somit – gegebenenfalls nach Entfernung überschüssigen

Essigsäureesters und/oder Alkohols – das erhaltene Alkali-Enolat des Trifluoracetessigsäureesters mit einem Amin der Formel NHR^1R^2 bzw. einem Salz desselben, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, umgesetzt.

In den Aminen der Formel NHR^1R^2 haben R^1 und R^2 unabhängig voneinander folgende Bedeutung: Wasserstoff, einen linearen C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Benzylrest. Bevorzugte Amine sind Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Benzylamin, Dimethylamin und Diethylamin.

Es ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung möglich, das Amin als freie Base in wasserfreier Form oder in wässriger Lösung einzusetzen.

Anstatt der freien Aminbase kann auch ein Salz derselben mit einer anorganischen oder organischen Säure verwendet werden. Bevorzugte Salze sind die Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Formiate und Acetate des entsprechenden Amins.

Die Umsetzung des rohen Alkali-Enolats des Trifluoracetessigsäureesters mit dem Amin der Formel NHR^1R^2 wird bevorzugt in Gegenwart eines Überschusses einer Säure, d. h. bei einem $\text{pH} < 7$ durchgeführt. Bevorzugte Säuren sind übliche organische oder anorganische Säuren, z. B. Salzsäure, wasserfreier Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Salpetersäure, Ameisensäure oder Essigsäure.

Die Verwendung von Essigsäure und/oder Salzsäure ist als bevorzugt anzusehen.

Wird ein Salz einer Aminbase eingesetzt, wird bevorzugt die entsprechende Säure im Überschuss eingesetzt.

Pro Mol ursprünglich eingesetztem Trifluoressigsäurealkylester werden typischerweise 1,0 bis 10,0 bevorzugt 1,1 bis 4,0 mol Amin der Formel NHR^1R^2 (bzw. ein Salz desselben) eingesetzt. Die molare Menge der einzusetzenden Säure richtet sich nach der ursprünglich eingesetzten Menge des Alkalimetallalkoholats und der eingesetzten Aminmenge und

beträgt typischerweise 1,0 bis 10,0 bevorzugt 1,1 bis 4,0 mol pro mol eingesetzten Trifluoressigsäurealkylester. Hierbei ist die ggf. in dem eingesetzten Aminsatz enthaltene Säuremenge zu berücksichtigen. Vorzugsweise wird eine molarer Säuremenge eingesetzt, die größer ist als die Zahl, die sich aus den eingesetzten Molen Alkalimetallalkoholat plus der Mole eingesetzten Amins minus der Mole ursprünglich eingesetztem Trifluoressigsäurealkylester berechnet.

Die Umsetzung des rohen Alkali-Enolats des Trifluoracetessigsäureesters mit dem Amin in Gegenwart der Säure erfolgt typischerweise bei Temperaturen von 20 bis 200 °C, insbesondere bei 50 bis 160 °C. Bevorzugt wird die Reaktion unter laufender Abtrennung des entstehenden Reaktionswassers durchgeführt. Diese kann z. B. durch Abdestillieren des Reaktionswassers bei der Reaktionstemperatur, ggf. unter vermindertem Druck erfolgen. Einer besonderen Ausführungsform entsprechend wird die Abtrennung des Reaktionswassers durch ein inertes Schleppmittel erleichtert. Bevorzugte Schleppmittel sind Kohlenwasserstoffe im Siedebereich zwischen 50 und 150 °C, beispielsweise Hexan, Octan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol und Xylol.

Das erhaltene Reaktionsgemisch wird gegebenenfalls nach einer Extraktion von Nebenprodukten (Alkalimetallsalzen, Aminsalzen und Säuren) durch Filtration und/oder Waschen mit Wasser befreit und anschließend einer, ggf. mehrstufigen, fraktionierten Destillation unter Atmosphärendruck oder reduziertem Druck unterworfen.

Der gewünschte 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäurester wird hierbei als Destillat in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Beispiele

Beispiel 1

In einem mit Stickstoff inertisierten Reaktionskolben wurden 142,1 g (1,0 mol) Trifluoressigsäureethylester und 176,2 g (2,0 mol) Essigsäureethylester vorgelegt. Unter starker Kühlung wurden innerhalb 30 Minuten bei 18 bis 20 °C 68,1 g (1,0 mol) festes Natriumethylat zugegeben. Dann wurde 30 Minuten bei 30 °C und weitere 4 Stunden bei 76 °C gerührt.

Überschüssiger Essigsäureethylester und entstandenes Ethanol wurden bei ca. 600 mbar abdestilliert. Das erhaltene braune, breiartige rohe Natriumenolat des Trifluoracetessigsäureethylesters wurde in 500 ml Cyclohexan suspendiert.

Zu dieser Mischung wurden 78,0 g (1,3 mol) wasserfreie Essigsäure gegeben. Innerhalb von 1 Stunde wurden 100,9 g (1,3 mol) 40 %ige wässrige Methyaminlösung zudosiert, wobei die Temperatur von ca. 30 auf 50 °C anstieg.

Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt, vom abgeschiedenen Destillat wurde das Wasser abgetrennt, das Cyclohexan wieder in die Reaktionsmischung zurückgegeben. Nach 5 Stunden schied sich kein weiteres Wasser mehr ab, die Reaktion wurde abgebrochen.

Bei 20 °C wurden zu der Suspension 800 ml Wasser zugegeben, wobei sich ein flüssiges Zweiphasensystem bildete. Die Wasserphase wurde abgetrennt, die organische Phase nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet.

Das Cyclohexan wurde abdestilliert und das Produkt dann bei 350 mbar/ca. 98 °C fraktioniert. Es wurden 143 g 3-Methylamino-4,4,4-

trifluorcrotonsäureethylester erhalten. Die Ausbeute betrug 73 %, die gaschromatographische Reinheit war > 99 %.

EI-Massenspektrum: M^+ = 197 amu, Fragmente 168, 152, 150, 138, 125, 110, 82 amu. $^1\text{H-NMR}$: 8,2 ppm (NH), 4,95 ppm 1H (CH), 4,11 ppm Quartett 2H (Ethyl), 2,92 ppm Dublett*Quartett 3H (NCH₃), 1,3 ppm Triplett 3H (Ethyl). $^{13}\text{C-NMR}$: 168 ppm (COOEt), 148 ppm Quartett (C-NHMe), 120 ppm Quartett (CF₃), 82 ppm Quartett (CH), 59 ppm (Ethyl), 30 ppm Quartett (CH₃N), 13 ppm (Ethyl).

Beispiel 2

142,1 g (1,0 mol) Trifluoressigsäureethylester und 176,2 g (2,0 mol) Essigsäureethylester wurden analog Beispiel 1 mit 68,1 g (1,0 mol) festem Natriumethylat umgesetzt.

Nach Zugabe von 500 ml Cyclohexan wurden 138 g (2,3 mol) wasserfreie Essigsäure und 100,9 g (1,3 mol) 40 %ige wässrige Methylaminlösung zugegeben.

Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt, vom abgeschiedenen Destillat wurde das Wasser abgetrennt und das Cyclohexan wieder in die Reaktionsmischung zurückgegeben. Nach 4 Stunden schied sich kein weiteres Wasser mehr ab, die Reaktion wurde abgebrochen.

Bei 20 °C wurde die erhaltene Suspension filtriert, 2 mal mit je 100 ml Cyclohexan gewaschen und das Cyclohexan abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde bei 430 mbar und ca. 120 °C über eine Füllkörperkolonne fraktioniert. Erhalten wurden 140,4 g reiner 3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester mit einem Gehalt von 98,8 %. Die Ausbeute betrug 71 %.

Beispiel 3

71,05 g (0,50 mol) Trifluoressigsäureethylester und 88,1 g (1,0 mol) Essigsäureethylester wurden analog Beispiel 1 mit 34,05 g (0,5 mol) festem Natriumethylat umgesetzt und zu einem Brei des Natriumenolats eingedampft.

Nach Zugabe von 250 ml Cyclohexan wurden 77,1 g (1,0 mol) Ammoniumacetat und 39,0 g (0,65 mol) wasserfreie Essigsäure zugegeben.

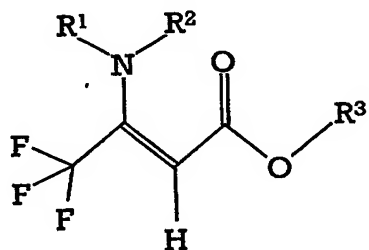
Die Suspension wurde zum Sieden erhitzt, vom abgeschiedenen Destillat wurde das Wasser abgetrennt und das Cyclohexan wieder in die Reaktionsmischung zurückgegeben. Nach 5 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen.

Es wurden 300 ml Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Aus der organischen Phase wurde das Cyclohexan abdestilliert und das Produkt im Vakuum fraktioniert. Es wurden 57,0 g 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester mit einem Gehalt von 97,4 % erhalten. Die Ausbeute betrug 62 %.

El-Massenspektrum: $M^+ = 183$ amu. 1H -NMR: 7,6 ppm (NH), 4,86 ppm 1H (CH), 4,08 ppm Quartett 2H (Ethyl), 1,18 ppm Triplett 3H (Ethyl). ^{13}C -NMR: 168 ppm (COOEt), 147 ppm Quartett (C-NH₂), 120 ppm breites Quartett (CF₃), 82 ppm Quartett (CH), 59 ppm (Ethyl), 14 ppm (Ethyl).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern der Formel (I) bzw. deren E/Z-Isomere oder tautomere Formen



(I)

wobei

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, ein linearer C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Benzylrest

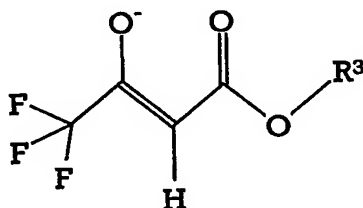
und

R^3 Methyl oder Ethyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, das man

- a) einen Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester der Formel $CH_3-CO-OR^3$ und einem Alkalimetallalkoholat zu einem Enolat eines Trifluoracetessigsäureesters der Formel (II) umsetzt

M^+



(II)

wobei

$M = Na$ oder K bedeutet

und

R^3 die oben genannte Bedeutung besitzt

und anschließend

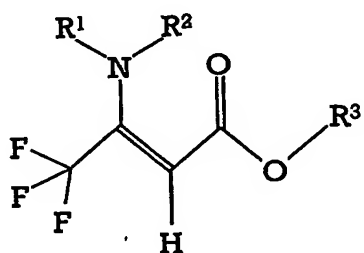
- b) das Alkali-Enolat des Trifluoracetessigesters aus Stufe a) ohne weitere Aufreinigung direkt mit einem Amin der Formel NHR^1R^2 in Gegenwart einer Säure zum 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester reagieren lässt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Trifluoressigsäurealkylester und Essigsäurealkylester die entsprechenden Methyl- oder Ethylester einsetzt.
 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe a) das Molverhältnis von Trifluoressigsäurealkylester zu Essigsäurealkylester auf 1 : 1 bis 1 : 5 einstellt.
 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass pro mol Trifluoressigsäurealkylester 0,9 bis 3,0 mol des Alkalimetallalkoholats verwendet werden.
 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkalimetallalkoholat Natriummethylat, Natriummethylat, Kaliummethylat oder Kaliummethylat eingesetzt werden.
 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Stufe a) bei Temperaturen von 0 bis 100 °C durchgeführt wird.
 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass nach Abschluss der Stufe a) überschüssiger Essigsäurealkylester und/oder Alkohol entfernt werden.
 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin NHR^1R^2 in Stufe b) als freie Base in wasserfreier Form eingesetzt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin NHR^1R^2 in Stufe b) in wässriger Lösung eingesetzt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin NHR^1R^2 in Stufe b) in Form eines Salzes, ausgewählt aus der Gruppe Hydrochlorid, Sulfat, Nitrat, Formiat oder Acetat, verwendet wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet, dass als Amin NHR^1R^2 Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Benzylamin, Dimethylamin oder Diethylamin bzw. ein Salz dieser Amine eingesetzt wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass pro mol Trifluoressigsäurealkylester 1,0 bis 10,0, insbesondere 1,1 bis 4,0, mol Amin eingesetzt werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure in Stufe b) in einer Menge von 1,0 bis 10,0 mol pro mol Trifluoressigsäurealkylester eingesetzt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Säure Essigsäure und/oder Salzsäure verwendet werden.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsstufe b) bei Temperaturen von 20 bis 200 °C, insbesondere bei 50 bis 160 °C, durchgeführt wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass während der Umsetzung von Stufe b) das Reaktionswasser laufend entfernt wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der Stufe b) in Gegenwart eines organischen Kohlenwasserstoffs als Schleppmittel durchgeführt wird.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass als Schleppmittel ein Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe Hexan, Octan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol oder der Xylole, eingesetzt wird.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktionsmischung durch Extraktion und nachfolgende Destillation aufarbeitet.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Stufen a) und b) nacheinander in demselben Reaktionsbehälter durchgeführt werden.

Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureestern der Formel (I) bzw. deren E/Z-Iomere oder tautomere Formen beschrieben

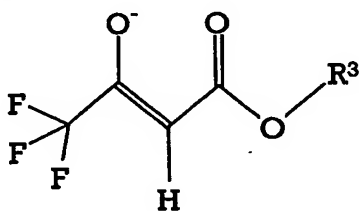


(I)

wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, ein linearer C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Benzylrest und R^3 Methyl oder Ethyl bedeuten, welches dadurch gekennzeichnet ist, das man

- a) einen Trifluoressigsäurealkylester mit einem Essigsäurealkylester der Formel $CH_3-CO-OR^3$ und einem Alkalimetallalkoholat zu einem Enolat eines Trifluoracetessigsäureesters der Formel (II) umsetzt,

M^+



(II)

wobei M Natrium oder Kalium bedeutet und R^3 die oben genannte Bedeutung besitzt und anschließend

- b) das Alkali-Enolat des Trifluoracetessigesters aus Stufe a) ohne weitere Aufreinigung direkt mit einem Amin der Formel NHR^1R^2 in Gegenwart einer Säure zum 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester reagieren lässt.

Mit Hilfe dieses zweistufigen Verfahrens lassen sich die 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureester in hohen Ausbeuten ohne signifikante Nebenprodukte herstellen.